Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

KLINISCHER VERLAUF DER NON-A- NON-B-HEPATITIS

Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen aus den Jahren 1970 bis 1976

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Christoph Ewers
aus Sindelfingen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0041

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

KLINISCHER VERLAUF DER NON-A- NON-B-HEPATITIS

Eine retrospektive Untersuchung am Krankengut der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen aus den Jahren 1970 bis 1976

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Christoph Ewers
aus Sindelfingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. G. Rassner

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. A. Berg
(Professor Dr. H. D. Waller)

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Dölle

Herrn Professor Dr. P.A. Berg danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, vor allem jedoch auch dafür, daß er sich stets für fachliche wie auch persönliche Gespräche Zeit nahm.

Von Herrn Dr. W. Schmeisser bekam ich hauptsächlich zu Beginn der Arbeit Unterstützung und viele nützliche Ratschläge, wofür ich mich bedanke.

Herr Dr. B. Flehmig stand mir bei der Diagnostik der A-Hepatitis hilfreich zur Seite.

Ferner bedanke ich mich für die Unterstützung, die ich von Seiten der "Laborteams" von Prof. Dr. Berg und Dr. Flehmig erfahren habe.

Bei meinem Studienkollegen R. Stromp bedanke ich mich besonders herzlich für die lange, sehr gute Zusammenarbeit.

Meiner Frau gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II.	KRANKENGUT UND METHODEN	4
III.	ERGEBNISSE	8
1.	Charakterisierung des klinischen Verlaufs der akuten non A- non B- Hepatitis	8
2.	Vergleich der non A- non B- Hepatitis mit der A- und B-Hepatitis	9
2.1.	Häufigkeit von Symptomen	9
2.2.	Inkubationszeit	10
2.3.	Klinische Befunde bei der Aufnahmeuntersuchung	11
2.4.	Klinisch-chemische Daten	12
	a) Transaminasen	12
	b) Bilirubin	15
	c) Gamma-Globuline	17
	d) Alkalische Phosphatase	21
	e) Autoantikörper	23
2.5.	Krankheitsdauer und weiterer Verlauf	23
	a) Stationäre Behandlungsdauer	23
	b) Beobachtungen zum weiteren Verlauf	24
3.	Kasuistik: Beschreibung eines non A-non B- Falles mit zwei Rezidiven	26
IV.	DISKUSSION	29

V. ZUSAMMENFASSUNG 42

VI. LITERATURVERZEICHNIS 43

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die akute Virushepatitis ist ein klinisches Syndrom, dessen ätiologisch-serologische Klassifizierung bis heute noch nicht abgeschlossen ist.
1965 entdeckten BLUMBERG und Mit. (5) das Australiaantigen und seinen engen Zusammenhang mit dem ätiologischen Agens der Serum- oder B-Hepatitis.
1971 und 1972 wurden von RATZAN und Mit. (47) sowie von ALTER und Mit. (1) aufgrund epidemiologischer Untersuchungen an Patienten mit posttransfusioneller Hepatitis neben der A- und B-Hepatitis eine dritte Form der Virushepatitis postuliert, deren Inkubationszeit sich von denen der A- und B-Hepatitis unterscheiden ließ.
Seit 1973 der Nachweis des Hepatitis A-Antigens gelang (11) und damit auch die A-Hepatitis serologisch belegt werden konnte, verdichteten sich die Anzeichen der Existenz dieser nicht A- nicht B- oder non A- non B- Hepatitis.
Vor allem Untersuchungen in den USA haben gezeigt, daß heute die meisten der Bluttransfusions-bedingten Hepatitiden Folge einer non A- non B- Hepatitis sind (2, 8a, 12, 25, 44, 45, 47).
VILLAREJOS und Mit. (60, 61) konnten in einer endemiologischen Studie in Costa Rica auch das sporadische Vorkommen der non A- non B- Hepatitis bei 12 von 103 Patienten mit Virushepatitis beobachten. Auch DIENSTAG et al. (8b) wiesen auf diese Form der non A- non B- Hepatitis hin.

Jedoch wurden nicht nur serologische Methoden zur Unterscheidung der Hepatitisformen entwickelt; auch hinsichtlich Häufigkeit, Epidemiologie, klinischen Verlaufs und Prognose wurden Unterschiede - zunächst zwischen der A- und der B-Hepatitis - erarbeitet (6, 31, 40, 51, 53, 61, 62).
Die A-Hepatitis wurde dabei als vorwiegend oral übertragene Erkrankung mit einer Inkubationszeit von durchschnittlich

28 - 30 Tagen (15 - 50 Tage) charakterisiert, die B-Hepatitis dagegen als eine in den meisten Fällen parenteral übertragene Krankheit, deren Inkubationszeit durchschnittlich bei 90 Tagen (40 - 240 Tage) liegt (51, 62).

Auch in klinischer Hinsicht wurden Unterschiede gefunden. Alle Untersuchungen stimmten darin überein, daß die A-Hepatitis einen leichteren Verlauf nimmt als die B-Hepatitis (51, 52, 53).
1973 wiesen SODOMANN und Mit. (51) darauf hin, daß bei der A-Hepatitis initial häufiger Fieber auftritt und die Transaminasen- und Bilirubinerhöhungen im Mittel niedriger sind als bei der B-Hepatitis.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen STROHM und Mit. (53), die darauf hinwiesen, daß das Transaminasenmaximum bei der A-Hepatitis früher auftritt und die Gamma-Globuline stärker erhöht sind.
STEIN und Mit. (52) beschrieben 1978 die A-Hepatitis mit einer Inkubationszeit von 29 - 43 Tagen, die B-Hepatitis mit einer Inkubationszeit von 60 - 120 Tagen.
Beim Vergleich des klinischen Verlaufs fanden sie bei der A-Hepatitis häufiger Fieber, Diarrhoe und Erbrechen, geringere Transaminasen- und Bilirubinerhöhungen und kürzere Behandlungszeiten als bei der B-Hepatitis.
Alle genannten Parameter zeigten jedoch eine so große Varianz, daß eine Diagnose auf Grund des klinischen Bildes nicht möglich war.

In den Jahren 1974 - 1977 erschienen mehrere Arbeiten, in denen übereinstimmend berichtet wurde, daß die non A- non B- Hepatitis epidemiologisch große Ähnlichkeit mit der B-Hepatitis aufweist, klinisch jedoch milder verläuft (8b, 21, 35, 38, 45).
PURCELL und Mit. (45) wiesen darauf hin, daß die non A- non B- Hepatitis eine hohe Tendenz zur chronischen Verlaufsform zeigt.
MOSLEY und Mit. (39) beobachteten 1977 bei 3 Patienten vor oder nach einer B-Hepatitis das zweimalige Auftreten einer

akuten Attacke einer non A- non B- Hepatitis, die auch histologisch als akute Virushepatitis verifiziert werden konnte. Diese Beobachtungen legen nahe, daß bei der non A- non B- Hepatitis zwei verschiedene Viren vorkommen. Ferner weisen tierexperimentelle Untersuchungen an Affen aus neuerer Zeit mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Existenz zweier verschiedener Virustypen bei der non A- non B- Hepatitis hin (59, 63). Auch die Beobachtungen über unterschiedliche Inkubationszeiten in Abhängigkeit von dem Verlauf der Hepatitis sprechen für diese Vorstellung (22, 50).

ALTER und Mit. (3) sowie TABOR und Mit. (56) gelang es, die non A- non B- Hepatitis durch Inokulation von menschlichem Serum aus dem akuten und chronischen Krankheitsstadium auf Schimpansen zu übertragen.

Erste Ansatzpunkte zu einem spezifischen serologischen Nachweis der non A- non B- Hepatitis brachten die Untersuchungen von SHIRACHI und Mit. (50) und TREPO und Mit. (58).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte sein, mittels einer retrospektiven Untersuchung des Krankenguts der Medizinischen Klinik Tübingen aus den Jahren 1970 - 1976 einen Beitrag zur Aufklärung des klinischen Verlaufs der non A- non B- Hepatitis zu leisten.
Ferner interessierte die Frage, wie oft nach einer akuten non A- non B- Hepatitis Rezidive auftraten.
Häufigkeit und Epidemiologie der non A- non B- Hepatitis bei demselben Krankengut werden in der Arbeit von R. STROMP (54) behandelt, die in Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit zu sehen ist.

II. KRANKENGUT UND METHODEN

Analysiert wurden die klinischen, biochemischen und morphologischen Daten aller Patienten, die in den Jahren 1970 bis 1976 mit der Diagnose "Hepatitis" in der Medizinischen Klinik Tübingen behandelt worden waren.
Eine akute Virushepatitis wurde angenommen, wenn sich ein Transaminasenanstieg auf mindestens 50 IU/L nachweisen ließ und keine Hinweise auf eine andere Ätiologie, wie eine nutritiv-toxische oder medikamentös bedingte, vorhanden waren. In zwei Dritteln der Fälle konnte der Befund einer histologischen Untersuchung herangezogen werden. Eine für die Virushepatitis typische Anamnese in Bezug auf Epidemiologie und klinische Symptome stützte in den meisten Fällen die Diagnose.

Da im Labor Professor Dr. Berg die Seren aller Hepatitispatienten seit 1970 bei -20° C eingefroren worden waren, konnten retrospektive Untersuchungen mit inzwischen empfindlicheren Methoden durchgeführt werden.
So wurden alle Hbs-negativen Seren auf Hbs-Antigen und Hbs-Antikörper untersucht (Ausria II-125, Abbott Lab. USA).
Die Hbs-Antigen negativen Seren wurden im Hygieneinstitut Tübingen auf Hepatitis A- Antikörper (radioimmunologische Bestimmung von Anti-HAV-IgM und Anti-HAV-IgG) und im Hygieneinstitut Göttingen auf Anti-HBc (Anti-core) getestet.
Die Hbs-Antigen-, Anti-core- und Anti-HAV negativen Seren wurden ferner im Hygieneinstitut Tübingen auf Antikörper gegen Epstein-Barr- und Cytomegalieviren untersucht.

Folgende Kollektive wurden gebildet:

1) 67 Fälle mit Hepatitis A (Titeranstieg von Anti-HAV-IgG, Anti-HAV-IgM positiv)

2) 192 Fälle mit Hepatitis B (Hbs positiv, Anti-core positiv)

3) 29 Fälle mit Hepatitis non A- non B (Hbs negativ, kein Anstieg von Anti-Hbs, kein Anstieg von Anti-core, kein Anstieg von Anti-HAV-IgG, Anti-HAV-IgM negativ, CMV und EBV negativ)

Antikörper gegen Cytomegalie- und Epstein-Barr-Viren ließen sich in keinem Fall nachweisen.

Das genaue Vorgehen bei den erwähnten Tests, sowie alle Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit und der Epidemiologie werden in der Dissertation von R. STROMP (54) beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgene Parameter analysiert:

1) Häufigkeit von Symptomen:
Anamnestische Angaben, die jeweils vom untersuchenden Arzt in den Krankenblättern festgehalten wurden.

2) Inkubationszeit:
Hinweise auf die Inkubationszeit waren nicht immer vorhanden. Bei Patienten, die an zwei oder mehr Tagen Bluttransfusionen erhalten hatten, oder bei Patienten, die Kontakt zu anderen Hepatitiskranken gehabt hatten, ließ sie sich nicht genau eruieren. In diesen Fällen wurde stets mit dem Mittelwert der möglichen Inkubationszeiten gerechnet.
Die Angaben der Inkubationszeit bei der non A- non B- Hepatitis beziehen sich nur auf Posttransfusionshepatitiden.

3) Häufigkeit klinischer Befunde bei der Aufnahmeuntersuchung:
Belegte Zunge, Pharyngitis, Lymphknoten-, Leber- und Milzschwellung, Druckschmerz der Leber.
Nebenbefunde wie Varizen, chronische Herzbeschwerden, Struma u.a. wurden nicht berücksichtigt.

4) Klinisch-chemische Daten:
In der Regel waren die klinisch-chemischen Daten mindestens einmal wöchentlich bestimmt worden. Berücksichtigt wurden

außer den Transaminasen und dem Bilirubin auch die alkalische Phosphatase und die Gamma-Globuline.
Außerdem wurden die Seren aller Patienten mit non A- non B- Hepatitis im Labor Professor Dr. Berg, Medizinische Klinik Tübingen, an menschlichem und tierischem Gewebe mit Hilfe der Immunfluoreszenz auf organspezifische und organunspezifische Autoantikörper untersucht (32).

5) Krankheitsdauer und -verlauf:
   a) stationäre Behandlungsdauer
   b) Beobachtungen zum weiteren Verlauf

Bei 17 der 29 non A- non B- Hepatitis-Patienten konnten Aussagen über den weiteren Verlauf der Erkrankung nach Entlassung aus der Klinik gemacht werden:
Die Patienten wurden im Juli/August 1978 zuhause aufgesucht. Bei ihnen wurde eine genaue Anamnese - besonders hinsichtlich wieder auftretender Hepatitisschübe - erhoben. Um zu verifizieren, daß es sich dabei nicht um akute A- oder B- Infektionen, sondern um Rezidive der non A- non B- Hepatitis gehandelt hatte, wurden ihre Seren erneut auf HBs- und HAV-Antikörper untersucht.
Ein Rezidiv wurde stets dann angenommen, wenn die Transaminasen über 100 IU/L angestiegen waren oder ein Ikterus bestanden hatte und kein Hinweis auf eine A- oder B-Hepatitis vorlag.
Der Beobachtungszeitraum lag zwischen einem und sieben Jahren.

Statistik

Die durchschnittlichen Maximalwerte der klinisch-chemischen Daten und die Mittelwerte der Inkubationszeiten wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben nach STUDENT (30) miteinander verglichen:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{(x_{i1} - M_1)^2 + (x_{i2} - M_2)^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

M_1 bzw. M_2 = Mittelwert der Stichproben

N_1 bzw. N_2 = Anzahl der Patienten jeder Stichprobe

x_{i1} bzw. x_{i2} = Meßwert der Patienten aus den Stichproben

Normalbereiche der verwendeten klinisch-chemischen Parameter

SGOT	2 - 20 IU/L	
SGPT	2 - 17 IU/L	
Bilirubin	bis 1,3 mg%	
Gamma-Globuline	Rel. %	12,4 - 21,2 %
	Ig G	779 - 1735 mg%
	Ig M	56 - 240 mg%
Alkalische Phosphatase	8 - 40 IU/L	
Quickwert	75 - 120 %	

III. ERGEBNISSE

1. Charakterisierung des klinischen Verlaufs der akuten non A- non B- Hepatitis
(29 Patienten)

23 der 29 Patienten klagten zunächst über Prodromalsymptome wie Müdigkeit, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit und Völlegefühl.
1 bis 3 Tage danach trat dann Übelkeit, oft mit Erbrechen, auf. 9 Patienten hatten Fieber, Gelenkbeschwerden waren selten (2 Patienten).
1 bis 5 Tage nach Auftreten der Prodromi - bei 6 Patienten aus völligem Wohlbefinden heraus - fielen spezifische Symptome wie dunkler Urin, heller Stuhl, Skleren- und Hautikterus auf.

9 Patienten hatten 2 bis 16 Wochen vor der Erkrankung eine oder mehrere Bluttransfusionen erhalten (54).
Die Inkubationszeiten lagen in 7 dieser Fälle zwischen 2 und 7 Wochen, in einem Fall bei 10, in einem weiteren bei 16 Wochen. Insgesamt ergab dies eine durchschnittliche Inkubationszeit von 6 Wochen.

6 Patienten hatten bei der Aufnahmeuntersuchung eine Pharyngitis. Bei 10 Patienten war die Leber palpatorisch vergrößert, eine Lymphadenitis war selten (4 Patienten).

Die maximale Transaminasenerhöhung lag durchschnittlich bei SGOT 220 IU/L (50 - 810 IU/L) und SGPT 310 IU/L (55 - 700 IU/L). 22 Patienten hatten einen monophasischen, 7 einen bi- bzw. mehrphasischen Transaminasenverlauf.
Das Bilirubin war durchschnittlich auf 6,5 mg% (0,5 - 29,7 mg%) erhöht, 7 Patienten (23 %) hatten einen subikterischen Verlauf (Bilirubin kleiner 2 mg%).

Bei 6 Patienten wurde eine meist diskrete Erhöhung der Gamma-Globuline (22 - 36 %) gefunden.
Die quantitative Bestimmung in der ersten Krankheitswoche ergab nur bei 2 Patienten eine deutliche Erhöhung der Immunglobuline vom Ig G-Typ auf 2200 bzw. 2300 mg%; in 6 Fällen waren die Immunglobuline vom Ig M-Typ auf Werte von 250 - 400 mg% erhöht.

Die alkalische Phosphatase war in allen 9 Posttransfusionsfällen erhöht (50 - 180 IU/L). Bei den sporadisch aufgetretenen Hepatitiden fanden wir in 10 Fällen eine Erhöhung auf 50 - 110 IU/L, in 11 Fällen blieb sie im Normbereich.

Die Hälfte der Patienten wies eine Erniedrigung des Quickwerts auf 70 - 40 % auf.

Im Durchschnitt waren die Patienten 34 Tage (8 - 74) in der Klinik.

2. Vergleich der non A- non B- Hepatitis mit der A- und B-Hepatitis

2.1. Häufigkeit von Symptomen

Prodromi und klinische Symptome der non A- non B- Hepatitis unterschieden sich nicht wesentlich von denen der A- und B-Hepatitis. Gelenkschmerzen kamen bei der A- und der non A-non B- Hepatitis seltener vor als bei der B-Hepatitis. Auffallend war, daß bei etwa einem Drittel der Patienten die non A- non B- Hepatitis mit Fieber einherging. Über die Hälfte der Patienten mit A-Hepatitis hatte ebenfalls im Frühstadium Fieber.

Tabelle 1: Häufigkeit unspezifischer Symptome

	Hep. A (64 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (181 Pat.)
Müdigkeit	50 %	55 %	45 %
Übelkeit	50 %	52 %	42 %
Gelenkschmerzen	8 %	10 %	17 %
Fieber	56 %	31 %	15 %

Tabelle 2: Häufigkeit spezifischer Symptome

	Hep. A (64 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (181 Pat.)
Oberbauchschmerz	25 %	31 %	20 %
Exanthem	5 %	0 %	1 %
Juckreiz	20 %	28 %	13 %
Ikterus	66 %	79 %	66 %

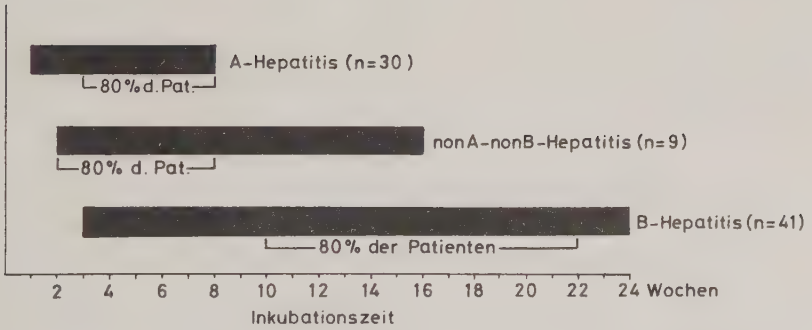
2.2. Inkubationszeit

Von den 9 Patienten mit posttransfusionellen non A- non B-Hepatitiden hatten 7 (80 %) eine Inkubationszeit zwischen 2 und 8 Wochen, während 2 Patienten erst 12 bzw. 16 Wochen nach Bluttransfusion erkrankten. Dagegen lag die Inkubationszeit bei 41 Patienten mit posttransfusioneller B-Hepatitis in 80 % zwischen 10 und 22 Wochen, während sie bei allen Patienten mit A-Hepatitis nicht länger als 8 Wochen betrug.

Tabelle 3: Durchschnittliche Inkubationszeiten in Wochen

Signifikanz nAnB-A	Hep. A (30 Pat.)	Hep. nAnB (9 Pat.)	Hep. B (41 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
keine	4 1/2 (2 - 8)	6 (2 - 16)	15 1/2 (3 - 24)	p=0,05

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Inkubationszeiten



2.3. Klinische Befunde bei der Aufnahmeuntersuchung

38 % der Patienten mit A-Hepatitis und 21 % der Patienten mit non A- non B- Hepatitis hatten bei der Aufnahmeuntersuchung eine Pharyngitis, während bei der B- Hepatitis dieser Befund selten war (6 %).
Vergrößerte Lymphknoten wurden bei Patienten mit A- Hepatitis

häufiger diagnostiziert als bei Patienten mit non A- non B- und B- Hepatitis.
Die Leber war bei der B-Hepatitis öfter druckschmerzhaft als bei den anderen Hepatitisformen.
Keine wesentlichen Unterschiede waren bei der Häufigkeit einer Splenomegalie zu finden.

Tabelle 4: Untersuchungsbefunde

	Hep. A (60 Pat.)	Hep. nAnB (28 Pat.)	Hep. B (156 Pat.)
Pharyngitis	38 %	21 %	6 %
vergr. Lymphkn.	23 %	14 %	17 %
vergr. Leber	12 %	36 %	24 %
Leber druckschm.	12 %	11 %	33 %
Splenomegalie	12 %	14 %	10 %

2.4. Klinisch-chemische Daten

a) Transaminasen

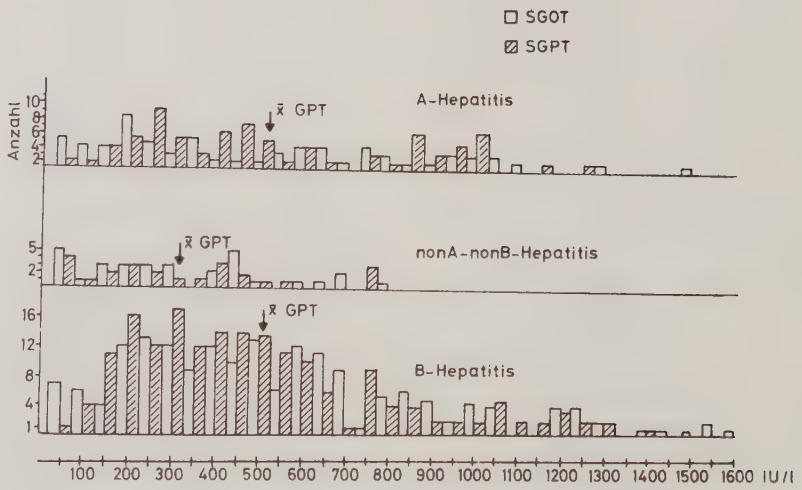
Die Transaminasenerhöhung war bei den Patienten mit non A- non B- Hepatitis signifikant geringer ausgeprägt als bei den Patienten mit A- oder B- Hepatitis.
Auch kam im Gegensatz zur A- und B- Hepatitis in keinem Fall einer non A- non B- Hepatitis Werte über 1000 IU/L vor.

Tabelle 5: Transaminasen - durchschnittliche Maximalwerte in IU/L

	Signifikanz nAnB-A	Hep. A (54 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (183 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
SGOT	p=0,05	512 (40-1160)	330 (50-810)	566 (50-2300)	p=0,001
SGPT	p=0,01	525 (110-1230)	310 (55-700)	509 (70-1320)	p=0,001

7 Patienten mit non A- non B- Hepatitis hatten einen bi- oder mehrphasischen Transaminasenverlauf, in 22 Fällen fielen die Werte kontinuierlich ab.

Abbildung 2: Maximalwerte der Transaminasen - Häufigkeitsverteilung



b) Bilirubin

Die durchschnittliche Erhöhung des Bilirubins lag bei den Patienten mit non A- non B- Hepatitis bei 6,5 mg%. Sie unterschied sich damit deutlich von der A- und B-Hepatitis, deren Durchschnittswerte wesentlich höher waren.

Tabelle 6: Durchschnittliche Bilirubinerhöhung in mg%

Signifikanz A-nAnB	Hep. A (50 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (182 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
p=0,05	10,4 (1,0-20,6)	6,5 (0,5-29,7)	13,1 (0,7-48,2)	p=0,001

Bei der non A- non B- Hepatitis überwogen niedrige Bilirubinwerte. So zeigten 8 Patienten mit non A- non B- Hepatitis (23 %) eine subikterische Verlaufsform (Bilirubin kleiner 2,0 mg%), während dies bei den Patienten mit A-Hepatitis (4 %) und B-Hepatitis (8,7 %) seltener vorkam.

Abbildung 3: Maximalwerte des Bilirubins - Häufigkeitsverteilung

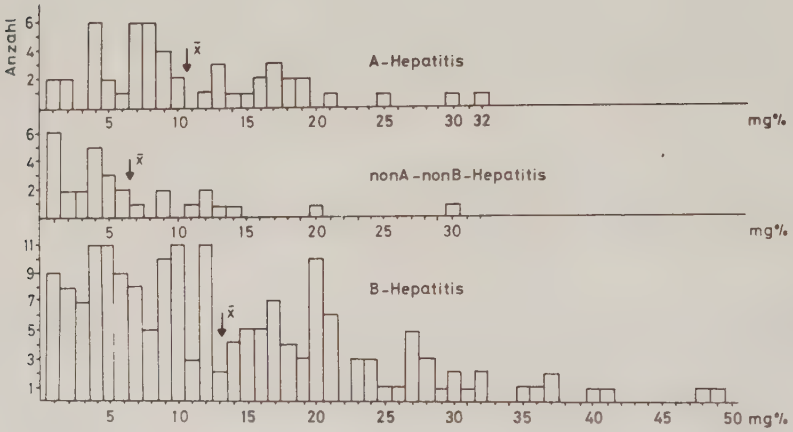
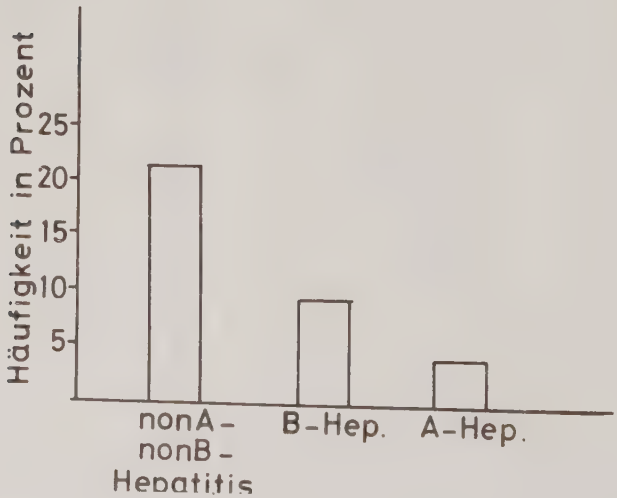


Abbildung 4: Häufigkeit subikterischer Verläufe (Bilirubin kleiner 0,2 mg%)



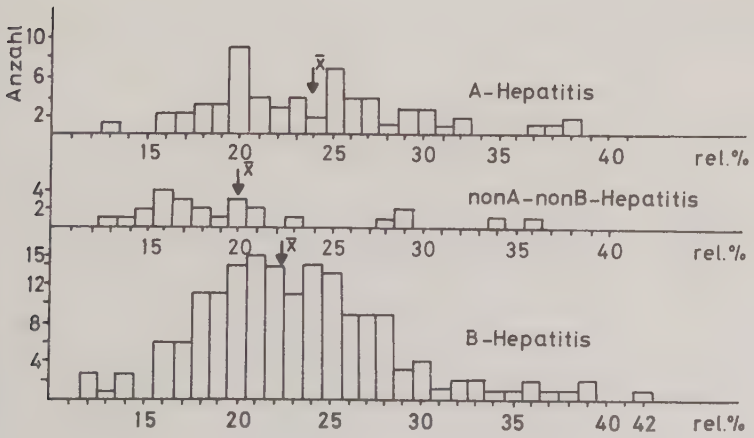
c) Gamma-Globuline

Nur ein Viertel der Patienten mit non A- non B- Hepatitis hatte erhöhte Gamma-Globuline (Rel. %), während etwa die Hälfte der Patienten mit A- und B- Hepatitis eine Erhöhung aufwies. Der Unterschied der Durchschnittswerte erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 7: Durchschnittliche Gamma-Globulinerhöhung (Rel. %)

Signifikanz nAnB-A	Hep. A (61 Pat.)	Hep. nAnB (25 Pat.)	Hep. B (171 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
p=0,01	23,8 (12,7-36,7)	20,3 (12,8-36,0)	23,1 (12,0-42,2)	p=0,05

Abbildung 5: Maximalwerte der Gamma-Globuline - Häufigkeitsverteilung



Beim Vergleich der quantitativen Immunglobulinbestimmung aus der ersten Krankheitswoche zeigte sich, daß die Patienten mit non A- non B- Hepatitis den niedrigsten Durchschnittswert bei den Immunglobulinen vom Ig M-Typ aufwiesen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.
Bei den Immunglobulinen vom Ig G-Typ ließ sich dagegen keine Signifikanz nachweisen.

Tabelle 8: Quantitative Immunglobulinbestimmung in der ersten Krankheitswoche (mg%)

	Signifikanz nAnB-A	Hep. A (9 Pat.)	Hep. nAnB (9 Pat.)	Hep. B (34 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
Ig M	p=0,001	466	206	386	p=0,05
Ig G	keine	1335	1567	1810	keine

Abbildung 6: Quantitative Immunglobulinbestimmung Ig M

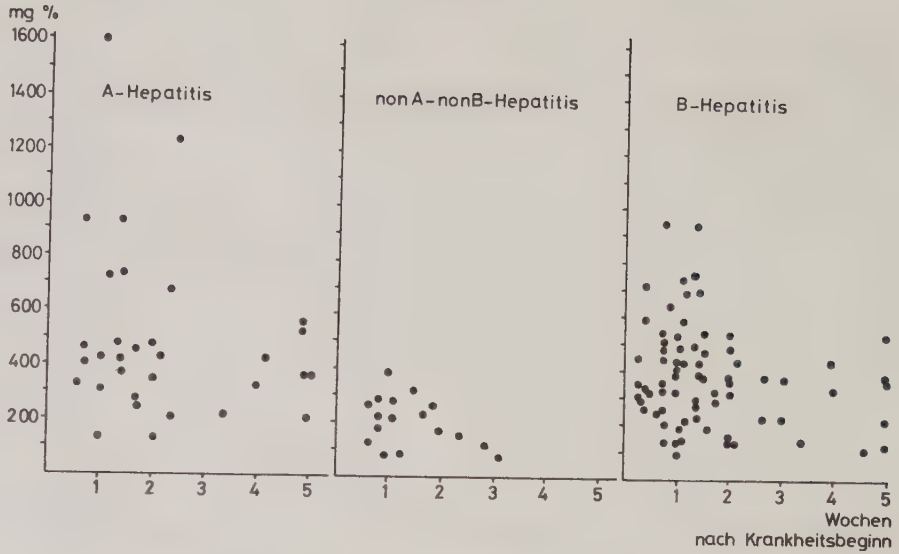
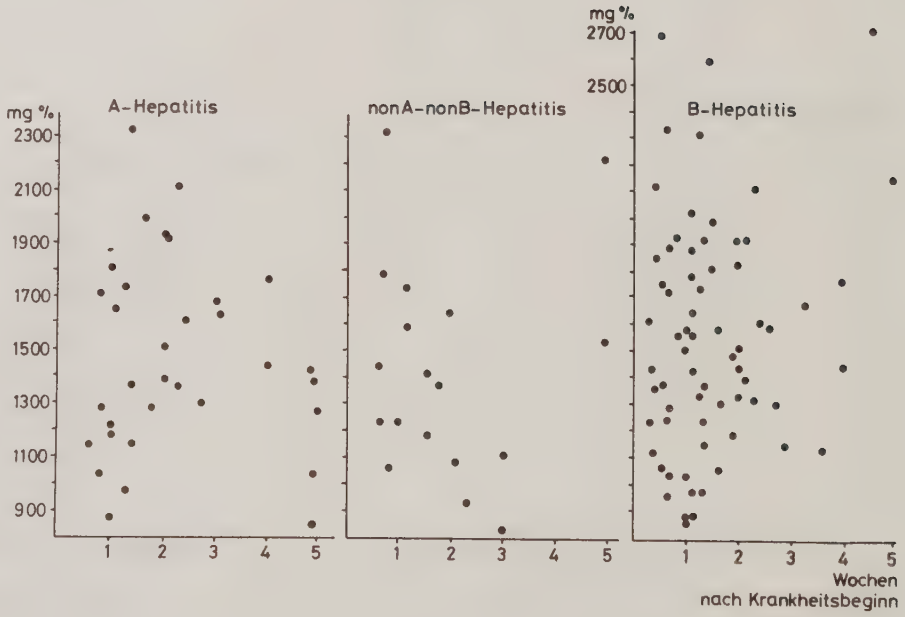


Abbildung 7: Quantitative Immunglobulinbestimmung Ig G



d) Alkalische Phosphatase

Bei der Alkalischen Phosphatase ließen sich beim Vergleich der non A- non B- Hepatitis mit der A- und B- Hepatitis keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen. Stellte man jedoch bei der non A- non B- Hepatitis die Posttransfusionshepatitiden den sporadischen gegenüber, so zeigte sich, daß bei den Posttransfusionshepatitiden signifikant höhere Werte vorkamen als bei den sporadischen. In allen 9 Posttransfusionsfällen war die Alkalische Phosphatase erhöht, bei den sporadischen dagegen nur bei der Hälfte der Patienten.

Tabelle 9: Durchschnittliche Erhöhung der Alkalischen Phosphatase in IU/L

Signifikanz nAnB-A	Hep. A (64 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (182 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
keine	65 (21-189)	67 (13-180)	55 (25-166)	keine

Tabelle 10: Alkalische Phosphatase bei posttransfusioneller und sporadischer non A- non B- Hepatitis

	Posttransfusionshepatitiden (9 Pat.)	sporadische Hepatitiden (20 Pat.)	Signifikanz
Alk. Phos.	84 (47-177)	45 (13-114)	p=0,05

Abbildung 8: Maximale Erhöhung der Alkalischen Phosphatase-Häufigkeitsverteilung

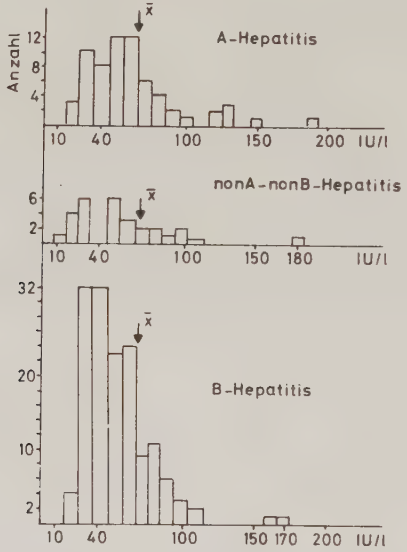
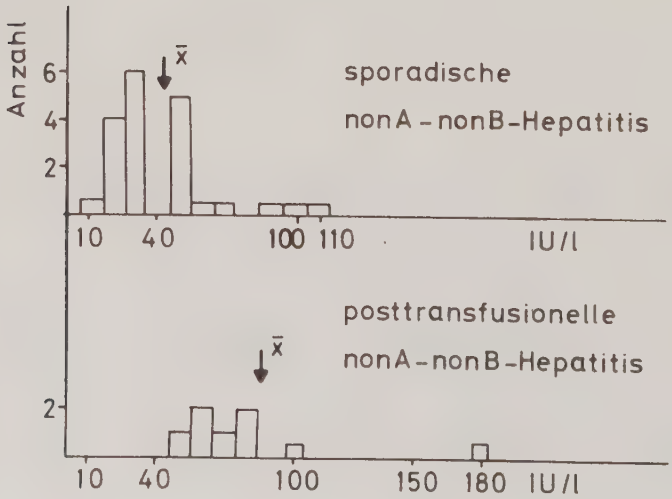


Abbildung 9: Maximale Erhöhung der Alkalischen Phosphatase bei posttransfusioneller und sporadischer non A- non B- Hepatitis



e) Autoantikörper

Fluoreszenzserologisch hatten nur 2 Patienten mit sporadischer non A- non B- Hepatitis Antikörper gegen Gefäßendothel und glatte Muskulatur zu Beginn der Erkrankung. Alle anderen Antikörper gegen Kerne, glatte Muskulatur, Sarkolemm sowie gegen Parietalzellen und Schilddrüsenantigene waren negativ.

2.5. Krankheitsdauer und weiterer Verlauf

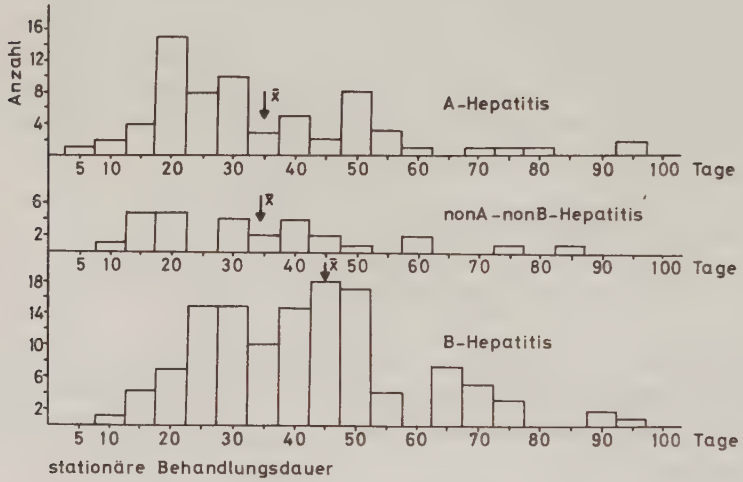
a) Stationäre Behandlungsdauer

Die Patienten mit non A- non B- Hepatitis waren durchschnittlich 34 Tage, die mit A-Hepatitis 35 Tage in der Klinik. Davon hob sich die B-Hepatitis mit durchschnittlich 44 Tagen deutlich ab.

Tabelle 11: Stationäre Behandlungsdauer in Tagen

Signifikanz nAnB-A	Hep. A (67 Pat.)	Hep. nAnB (29 Pat.)	Hep. B (175 Pat.)	Signifikanz nAnB-B
keine	35 (6-95)	34 (8-74)	44 (9-100)	p=0,01

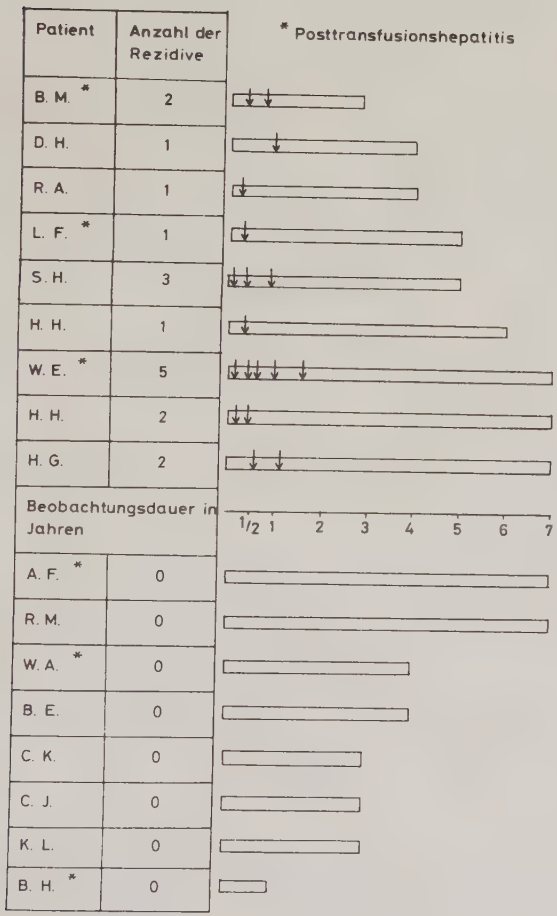
Abbildung 10: Stationäre Behandlungsdauer in Tagen



b) Beobachtungen zum weiteren Verlauf

Bei 17 der 29 non A- non B- Hepatitispatienten konnte der Verlauf bis zu 7 Jahren verfolgt werden. Davon hatten 9 Patienten bis zu 5 Rezidive und mußten erneut stationär aufgenommen werden. Auffallend war, daß bei dieser Patientengruppe 2 Jahre nach Beginn der akuten Hepatitis keine Schübe mehr auftraten, obwohl bei 5 Patienten ein Zeitraum von 5 - 7 Jahren zurückverfolgt werden konnte.
Hinsichtlich der Prognose ließ sich kein Unterschied feststellen zwischen den sporadischen (11 Patienten) und den posttransfusionellen Hepatitiden (6 Patienten).
Unter den neun Patienten mit Rezidiven waren 3 transfusionsbedingte und 6 sporadische Fälle.
5 der 9 Patienten mit Rezidiv hatten einen biphasischen Transaminasenverlauf. Unter 8 Patienten ohne Rezidiv hatten 6 eine monophasische und nur 2 eine biphasische Kurve.

Abbildung 11: Rezidivhäufigkeit bei 17 Patienten mit non A-non B- Hepatitis



3. Kasuistik: Beschreibung eines non A- non B- Falles mit zwei Rezidiven

Patientin: H.G., weibl., geb. 1906, Hausfrau, verh., 5 Kinder

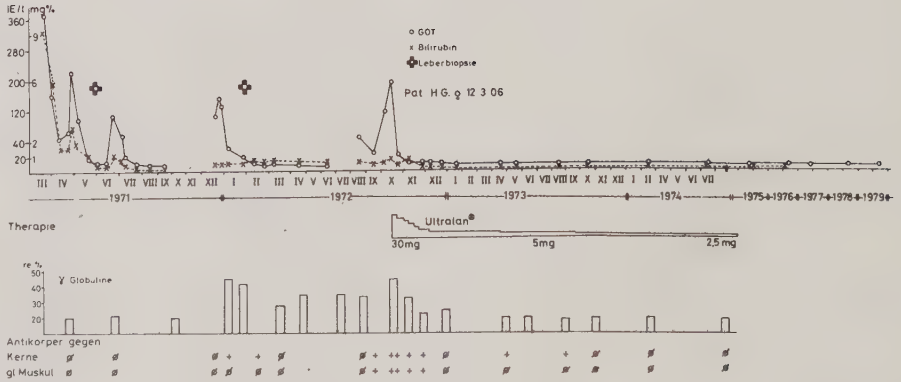
Die Erkrankung begann im März 1971 mit Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Aufstoßen und Völlegefühl.
Ein Tag später wurde ein Skleren- und Hautikterus bemerkt.
Der Stuhl war hell, es bestand heftiger Juckreiz.
Ein Hinweis auf eine mögliche Infektionsquelle konnte nicht gefunden werden.
Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde eine druckschmerzhafte, aber nicht vergrößerte Leber, blasse Schleimhäute und ein Ikterus diagnostiziert.
Der Transaminasen- und Bilirubinverlauf war mehrphasisch.
Gamma-Globuline nicht erhöht. Keine Autoantikörper nachweisbar (Abb. 12).
Histologischer Befund (Leberblindpunktion):
Typisch aufgebaute Läppchen, keine frischen Leberzelluntergänge, einzelne Leberepithelien mittel- bis großtropfig verfettet, keine Cholostase, Kupfersche Sternzellen herdförmig proliferiert und zu Knötchen zusammengelagert. Portalfelder durch mäßig dichte Infiltrate aus Histiozyten, Lymphozyten und wenigen Plasmazellen verbreitert.
Diagnose: Abklingende Virushepatitis.

Anfang Dezember 1971 - also nach 7 Monaten - traten bei der Patientin wieder Müdigkeit, Übelkeit und Appetitlosigkeit auf. Ein Ikterus bestand nicht.
Die Patientin wurde erneut in die Klinik eingewiesen.
Die Transaminasen waren auf SGOT 105 IU/L und SGPT 124 IU/L, die Gamma-Globuline auf 39,9 % erhöht. Autoantikörper wurden wieder nicht gefunden.
Die Patientin wurde nach 12 Wochen mit normalen Transaminasen,

aber noch erhöhten Gamma-Globulinen (26,6 %) entlassen.

Wiederum nach 7 Monaten wurde die Patientin zum zweiten Male wegen eines Hepatitisrezidivs eingewiesen.
Die Transaminasen fielen innerhalb von drei Wochen von 190 bzw. 115 IU/L ab. Ein Ikterus bestand wieder nicht. Wie schon beim ersten Rezidiv waren die Gamma-Globuline stark erhöht (bis zu 45,5 %).
Bei diesem Schub zeigte die Patientin alle Zeichen einer lupoiden Hepatitis (Abb. 12). Nach der Behandlung mit Ultralan konnten keine Autoantikörper mehr nachgewiesen werden. Auch die Gamma-Globuline fielen auf Normalwerte ab.
Bis 1979 blieb die Patientin rezidivfrei.

Abbildung 12: Verlauf einer non A- non B- Hepatitis mit zwei Rezidiven



IV. DISKUSSION

In unserem Krankengut gehörten 10 % aller akuten Virushepatitiden zur non A- non B- Hepatitis (54).
In der Literatur wird die Gesamthäufigkeit der non A- non B- Hepatitis mit 7 bis 28 % angegeben (4, 8b, 9, 13, 23, 31, 41, 42, 43, 57, 60, 61, 62).

Vor allem in Untersuchungen aus den USA wurde auf die zunehmende Bedeutung dieser Hepatitisform nach Bluttransfusionen hingewiesen (2, 12, 18, 25, 44).
Bei 31 % der non A- non B- Patienten unseres Kollektivs stand eine Bluttransfusion in zeitlichem Zusammenhang mit der Hepatitis, 21 % hatten Kontakt mit Hepatitiskranken; bei fast der Hälfte der Patienten ließ sich die Ursache der Hepatitis nicht eruieren (54).
Auch in der Literatur wurde auf das sporadische Vorkommen der non A- non B- Hepatitis hingewiesen (8b, 9, 10, 13, 29, 42, 43, 46, 60, 61). Bei NORKRANS und Mit. (43) sowie IWARSON und Mit. (23) waren die Hälfte der Patienten mit non A- non B- Hepatitis Drogenabhängige. EHRLICH und Mit. (9) ermittelten einen Anteil von 22 % der Patienten mit Drogenanamnese, während MÜLLER und Mit. (42) auf nur 4 % kamen.
Von unseren 29 non A- non B- Patienten ließ sich nur in einem Fall (3,5%) ein Zusammenhang mit der Injektion von Drogen herstellen (54). Diese starken Unterschiede sind wohl durch die uneinheitliche Zusammensetzung der einzelnen Kollektive zu erklären.

Eine weitere Risikogruppe stellen Dialyse- und Hämophiliepatienten dar (14, 15, 34).

In unserem Krankengut konnte man im Gegensatz zur A-Hepatitis bei keinem Patienten mit non A- non B- Hepatitis einen Zusammenhang der Erkrankung mit einem Auslandsaufenthalt er-

kennen (54).
EHRLICH und Mit. (9) berichteten jedoch, daß sich knapp ein Fünftel ihrer non A- non B- Patienten kurz vor dem Ausbruch der Hepatitis in Ländern mit geringer Hygiene aufgehalten hatten.

Frauen waren in unserem Kollektiv doppelt so oft von der non A- non B- Hepatitis betroffen wie Männer (54). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen 1977 DIENSTAG und Mit. (8b), während IWARSON und Mit. (23) genau das Gegenteil ermittelten.

Bei unseren non A- non B- Patienten handelte es sich vorwiegend um jüngere Menschen; es ließ sich ein Altersgipfel bei 25 Jahren feststellen, im Durchschnitt waren die Patienten 32 Jahre alt (54). Es ist jedoch dabei zu berücksichtigen, daß in der Medizinischen Klinik Tübingen keine Kinder behandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit war die Inkubationszeit der non A- non B- Posttransfusionshepatitiden mit durchschnittlich 6 Wochen deutlich kürzer als die der B-Hepatitis (15,5 Wochen).
In 7 der 9 non A- non B- Fällen lag sie zwischen 2 und 8 Wochen. Die A-Hepatitis wies im Durchschnitt eine Inkubationszeit von 4,5 Wochen auf.

In der Literatur finden sich über die Inkubationszeit der posttransfusionellen non A- non B- Hepatitis sehr unterschiedliche Angaben. Während im Mittel 7 bis 9 Wochen angegeben werden, konnten in Einzelfällen Schwankungen von 2 bis 22 Wochen beobachtet werden.
Daß die Inkubationszeit bei der non A- non B- Hepatitis kürzer ist als bei B-Hepatitis, fanden schon 1974 PRINCE und Mit. (44).
Sie berichteten von durchschnittlich 10,4 Wochen bei 15 B- und von 8,0 bei 39 non B- Posttransfusionshepatitiden.
Einen größeren Unterschied fanden 1975 ALTER und Mit. (2)

bei einer prospektiven Arbeit an 108 Herzoperierten:

B-Hepatitis (n= 4): 14,5 (8-23) Wochen
non A- non B- Hepatitis (n= 8): 9,4 (6-22) Wochen.

FEINSTONE und Mit. (12) ermittelten im gleichen Jahr bei 22 non A- non B- Patienten (ebenfalls Herzoperierte) eine mittlere Inkubationszeit von 7,3 Wochen.
Ein Jahr später berichteten PURCELL und Mit. (45) von einer weiteren Untersuchung,bei der sie folgende Inkubationszeiten angaben:

B-Hepatitis (n=18): 14,4 (4-25) Wochen
non A- non B- Hepatitis (n=19): 7,3 (2-22) Wochen.

Bei einer Untersuchung von HOOFNAGLE und Mit. (21) lagen - ähnlich wie bei der vorliegenden Arbeit - die Inkubationszeiten von 7 non A- non B- Fällen zwischen 2 und 8 Wochen und nur in einem Fall bei 13 Wochen.
Auch bei MÜLLER und Mit. (42) verteilten sich die Inkubationszeiten in diesem Sinne: bei 35 parenteral übertragenen non A- non B- Hepatitiden lag sie in 27 Fällen (77 %) zwischen 2 und 9 Wochen. 1979 gaben FIACCARDORI und Mit. (13) 8 Wochen, MARTINI und Mit. (34) 6 Wochen und WYKE und Mit. (63) 9 Wochen als durchschnittliche Inkubationszeit bei der non A- non B- Hepatitis an.
Alle erwähnten Autoren bezogen ihre Angaben ausschließlich auf Posttransfusionshepatitiden. Über die Inkubationszeit bei der sporadischen non A- non B- Hepatitis liegen in der Literatur keine Ergebnisse vor, auch in der vorliegenden Arbeit konnte darüber keine Aussage gemacht werden.

Die non A- non B- Hepatitis begann mit den Prodromalsymptomen, die von der Virushepatitis bekannt sind, wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Oberbauchschmerzen u.a. Keines der Symptome war obligat.
Unterschiede zur A- und B-Hepatitis fanden wir bei dem Symptom "Gelenkschmerzen", das bei der B-Hepatitis häufiger vorkam als bei der A- und non A- non B- Hepatitis, sowie bei dem Symptom "Fieber", das bei einem Drittel aller non A- non

B- Fälle auftrat.
Es fiel auf, daß es sich bei den 9 non A- non B- Patienten, die Fieber hatten, um 8 sporadische und nur um einen Posttransfusionsfall handelte. Dieser Trend zeigte sich auch bei der B-Hepatitis, wenn auch nicht so deutlich: von den 27 Fällen mit Fieber waren nur 5 Posttransfusionshepatitiden. Bei den Posttransfusionshepatitiden trat Fieber also wesentlich seltener auf, als bei den sporadischen. Auch die hohe Fieberquote bei Hepatitis A, die bekanntlich nicht parenteral übertragen wird, fügt sich in dieses Bild.

Daß bei der A-Hepatitis viel häufiger Fieber auftritt als bei der B-Hepatitis, ist seit langem bekannt (51, 53).

1975 fanden VILLAREJOS und Mit. (60) bei einer Untersuchung in einem Endemiegebiet in Costa Rica bei keinem von 6 klinischen non A- non B- Fällen Fieber.

Auch HOOFNAGLE und Mit (21) konnten 1977 bei 9 non A- non B- Patienten kein Fieber feststellen. Hier handelte es sich jedoch ausschließlich um parenteral infizierte Patienten, so daß diese Untersuchung nicht im Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen steht.

MARTINI und Mit. (34) beobachteten 1977 bei 34 Patienten mit non A- non B- Hepatitis ein Prodromalstadium von 2 - 4 Tagen. Dabei traten Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und selten Oberbauchschmerzen auf.
Über das Auftreten von Fieber wurde nicht berichtet.

Bei der Eingangsuntersuchung wurden bei der A-Hepatitis häufiger Pharyngitis (38 %) festgestellt als bei der B-Hepatitis (6 %).
Wiederum stand die non A- non B- Hepatitis mit 21 % Pharyngitis zwischen A- und B-Hepatitis.
Dagegen war eine Hepatomegalie bei der non A- non B-Hepatitis (36 %) und bei der B-Hepatitis (24 %) häufiger als bei der A-Hepatitis (12).

Kein wesentlicher Unterschied fand sich bei Lymphadenitis und Vergrößerung der Milz.

In der oben erwähnten Arbeit von VILLAREJOS und Mit. (60) wird berichtet, daß die klinischen non A- non B- Fälle stets mit Hepatomegalie einhergingen, allerdings war die Stichprobe mit 6 Fällen klein.

SCHLAAK und Mit. (49) weisen darauf hin, daß sich die klinischen Zeichen der non A- non B- Hepatitis nicht von denen der A- und B-Hepatitis unterscheiden.

Sowohl Transaminasen als auch Bilirubin waren bei non A- non B- Hepatitis signifikant geringer erhöht als bei A- und B-Hepatitis.
Der Anteil an subikterischen Verläufen (Bilirubin weniger 2,0 mg%) war bei der non A- non B- Hepatitis mit 24 % deutlich höher als bei der A- (4 %) und B-Hepatitis (8,7 %).

Es ist anzunehmen, daß viele subikterisch verlaufende Hepatitiden entweder gar nicht als solche erkannt, oder aber nicht in die Klinik eingewiesen wurden. Daher muß man wohl mit einem wesentlich höheren Anteil an sub- oder anikterischen Verlaufsformen rechnen. Dies bestätigt sich besonders, wenn man Zahlen von prospektiven Untersuchungen zum Vergleich heranzieht (2, 12, 21, 44). Die Angaben schwanken zwar erheblich, nämlich zwischen 33 % und 74 %, die Autoren kommen jedoch alle zu dem Ergebnis, daß bei der non A- non B- Hepatitis der Anteil an anikterischen Verläufen höher ist als bei Hepatitis B.
Der Anteil der subklinischen Verläufe bei der non A- non B-Hepatitis scheint ebenfalls recht hoch zu sein.
VILLAREJOS und Mit. (60) diagnostizierten in Costa Rica 12 non A- non B- Fälle, davon waren nur 6 klinisch krank.
Ein Jahr später berichtete derselbe Autor von einer weiteren Untersuchung, bei der er auch Vergleiche zur A- und B-Hepatitis anstellte (61):

Hepatitis	A	B	non A- non B-
klinisch	13	8	1
subklinisch	12	8	4
subklinisch %	48 %	50 %	80 %

Auch wenn die Stichproben zu klein sind, um endgültige Aussagen zu machen, so deutet sich doch an, daß der Anteil der subklinischen Verläufe bei non A- non B- mindestens genauso hoch ist - eher noch höher - als bei A- und B-Hepatitis.
Die meisten Autoren fanden übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei der non A- non B-Hepatitis niedrigere Durchschnittswerte der Transaminasen als bei den anderen beiden Hepatitisformen (2, 8b, 44, 45), während KNODELL und Mit. (25) bei der B-Hepatitis einen niedrigeren Wert von SGPT angaben. Allerdings lagen dem angegebenen Wert (151 IU/L) nur 4 B-Fälle zu Grunde, so daß er statistisch nicht verwertet werden kann. Der Wert bei der non A- non B-Hepatitis (n=27) lag im Bereich vergleichbarer Studien (Tab. 12).
DIENSTAG und Mit. (8b) verglichen 1977 die non A- non B-Hepatitis mit der A-Hepatitis. Sie stellten dabei fest, daß die non A- non B- und die A-Hepatitis klinisch keine unterschiedlichen Charakteristika aufwiesen.
Bei beiden fand er je eine fulminante Verlaufsform.

Der relative Anteil der Gammaglobuline am Serumeiweiß war bei der non A- non B- Hepatitis mit durchschnittlich 20,3 % signifikant niedriger als bei der A- (23,8 %) und der B-Hepatitis (23,1 %).
Bei der quantitativen Bestimmung ergaben sich beim Typ M ebenfalls signifikante Unterschiede: der Durchschnittswert - berücksichtigt wurden nur Werte aus der ersten Krankheitswoche - war bei der non A- non B- Hepatitis am geringsten, nämlich 206 mg%. Den höchsten Durchschnittswert fanden wir bei der A-Hepatitis: 466 mg%. Die B-Hepatitis wies 386 mg% auf. Bei 60 % der non A- non B- Fälle lagen die Ig M- Globuline im Normbereich, während bei der A-Hepatitis nur 14 %,

Tabelle 12: Literaturübersicht zur Klinik der non A- non B- Hepatitis

	Art der Hep.	Anzahl	Anikt.	IKZ in Wochen	SGPT in IU/L	Bilirubin mg %
PRINCE und Mit. 1974 (44)	B	12	53 %	-	318 (±280)	-
Prosp. PTH-Studie	non-B	39	61 %	-	259 (±131)	-
ALTER und Mit. 1975 (2)	B	4	25 %	14,5	857 (438-1300)	-
Prosp. Studie an Herzop.	nA-nB	8	88 %	9,4	470 (185-1200)	-
KNODELL und Mit. 1975 (25)	B	4		-	151 (72- 197)	2,2 (0,7-5,1)
Prosp. Studie an Herzop.	nA-nB	27	74 %	-	256 (93-1040)	1,6 (0,1-10)
FEINSTONE und Mit. 1975 (12)	nA-nB	22	73 %	7,3	395 (120-1476)	-
Prosp. Studie an Herzop.						
VILLAREJOS und Mit. 1975 (60)	nA-nB	6	50 %	-	427 (95- 810)	3,6 (1,2-7,8)
Epid. Studie Costa Rica						
PURCELL und Mit. 1976 (45)	B	18	37 %	14,4	768 (157-2050)	-
	nA-nB	19	73 %	7,3	395 (120-1476)	-

Tabelle 12: Fortsetzung

	Art der Hep.	Anzahl	Anikt.	IKZ in Wochen	SGPT in IU/L	Bilirubin
DIENSTAG und Mit. 1977 (8b)	A	20	25 %	-	857	5,5(1 -15)
	nA-nB	20	12 %	-	542	8,3(0,8-21)
retrospekt. Untersuchung an 45 HBs-neg. Hepatitispatienten						
HOOFNAGLE und Mit. 1977 (21)	B	14	14 %	7,5(5-11)	-	4,5(1 -14)
	nA-nB	8	33 %	5,5(2-13)	-	3,8(1 - 9)
Untersuchung an patenteral infizierten Patienten						
eigene Untersuchungen 1979	B	183	8,7%	15,5(2-24)	509(46-2300)	13,1(0,7-48)
	nA-nB	29	23 %	6,0(2-16)	310(55- 700)	6,5(0,5-29,7)
	A	54	4 %	4,5(1- 8)	525(110-1230)	10,4(1,0-20,6)

bei der B-Hepatitis 22 % keine Erhöhung aufwiesen.
Bei den Immunglobulinen vom Typ G zeigte sich, daß die B-Hepatitis den höchsten Durchschnittswert hatte (1810 mg%). Die non A- non B- Hepatitis lag deutlich darunter (1567 mg%), bei diesem Unterschied ergab sich jedoch ebensowenig eine statistische Signifikanz wie beim Vergleich mit dem noch niedrigeren Wert bei der A-Hepatitis (1335 mg%).
Da die Immunglobuline vom Typ G bekanntlich 10 - 14 Tage nach denen vom Typ M ihren Höchstwert erreichen, kann man davon ausgehen, daß bei einer Erkrankung mit kurzer Inkubationszeit in der ersten Krankheitswoche höhere Ig M - Werte und niedrigere Ig G - Werte zu erwarten sind als bei einer Erkrankung mit langer Inkubationszeit.

Die bei uns gefundene relativ kurze Inkubationszeit der A-Hepatitis von 4,5 Wochen paßt gut in dieses Bild. Tatsächlich fanden wir, wie oben beschrieben, hohe Ig M - Werte und niedrige Ig G - Werte. Bei der B-Hepatitis, die häufig eine Inkubationszeit von mehr als einem viertel Jahr aufwies, fanden wir folgerichtig den höchsten Durchschnittswert von Ig G. Allerdings lag der Ig M - Wert überraschend hoch.
Die Tatsache, daß wir bei der non A- non B- Hepatitis niedrige Ig M - Werte fanden und einen Ig G - Durchschnittswert, der deutlich über dem der A-Hepatitis lag, ließe eigentlich vermuten, daß die non A- non B- Hepatitis eine längere Inkubationszeit hat. Bei den Posttransfusionshepatitiden war dies nicht der Fall: bei 7 von 9 Fällen lag sie zwischen 2 und 8 Wochen. Die Inkubationszeit der sporadischen non A- non B-Hepatitiden ließ sich allerdings nicht feststellen. Mit den vorhandenen Werten ließ sich auch keine Korrelation zwischen kurzer Inkubationszeit und hohen Ig M - Werten bei der non A- non B- Hepatitis nachweisen.
Immerhin wäre es möglich, daß die sporadische non A- non B-Hepatitis eine längere Inkubationszeit aufweist, als die posttransfusionelle.
MÜLLER und Mit. (40) berichteten 1975 von 3 Patienten, die nach parenteraler Exposition zuerst eine HBs-negative, dann eine HBs-positive Hepatitis durchmachten.

Während bei der B-Hepatitis die Ig M - Werte unverändert blieben, stiegen sie bei den non B- Hepatitiden in allen drei Fällen an. Dagegen berichteten VILLAREJOS und Mit. (60), daß bei 6 sporadischen non A- non B- Patienten die Ig M - Globuline nicht erhöht waren.

Die Unterschiede der durchschnittlichen Maximalwerte der Alkalischen Phosphatase (AP) wichen nicht signifikant voneinander ab. Die non A- non B- Hepatitis hatte 67, die A- Hepatitis 65 und die B- Hepatitis 55 IU/L.
Interessanterweise jedoch unterschieden sich bei der non A- non B- Hepatitis die Posttransfusionshepatitiden von den sporadischen.

Bei der non A- non B- Hepatitis lagen von 8 Posttransfusionshepatitiden 7 zwischen 50 und 100 IU/L, der 8. Fall sogar bei 180 IU/L - also waren alle erhöht. Bei den sporadischen Fällen dagegen war nur die Hälfte auf Werte zwischen 50 und 110 IU/L erhöht.

Nur 2 Patienten mit sporadischer non A- non B- Hepatitis wiesen bei der fluoreszenzserologischen Untersuchung Autoantikörper gegen Endothel und glatte Muskulatur auf.
Im allgemeinen scheint die non A- non B- Hepatitis nicht mit der Bildung von Autoantikörpern einherzugehen, ganz im Gegensatz zur B-Hepatitis, bei der sie in bis zu 80 % der Fälle vorkommen (4). Dieser Befund könnte eventuell Ausdruck einer verstärkten Supressor-Zell-Aktivität bei der non A- non B- Hepatitis sein, die eine verlangsamte Eliminierung von Virusantigen und damit einen protrahierten Verlauf zur Folge hätte (19).
Dieser Gedankengang wird dadurch gestützt, daß in der Literatur - wie auch bei der vorliegenden Untersuchung - Hinweise auf ein häufiges Auftreten von protrahierten bzw. rezidivierenden Verläufen bei der non A- non B- Hepatitis vorliegen. Von 17 Patienten, die wir über einen Zeitraum bis zu 7 Jahren verfolgen konnten, beobachteten wir in 9 Fällen Rezidive während der ersten zwei Jahre. Bei der Patientin H.G. kam es

nach dem 2. Schub zu dem klassischen Bild einer lupoiden Hepatitis mit Hypergammaglobulinämie und Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen Kerne und glatte Muskulatur. Unter konsequenter Steroid-Therapie ließ sich eine vollständige Remission erzielen, die schon 6 Jahre anhält.
MAIER und Mit. (33) berichteten jedoch, daß bei Patienten mit lupoider Hepatitis nach einer non A- non B- Infektion eine immunsuppressive Therapie nur zum Teil zum Erfolg führte.
Über die Häufigkeit chronischer Verläufe bei der non A- non B- Hepatitis schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 12,5 % und 46 % (14, 15, 26, 27, 28, 37, 41, 42, 46).
GALBRAITH und Mit. (14, 15) fanden bei 29 HBs-negativen Hepatitispatienten einer Dialysestation 8 chronische Verlaufsformen (28 %). Davon konnten 7 auch histologisch untersucht werden: In 3 Fällen wurde eine chronisch-aggressive Hepatitis diagnostiziert - 2 davon zeigten einen Übergang in eine Leberzirrhose - in 2 Fällen wurde eine chronisch-persistierende Hepatitis und in den beiden anderen unspezifische Veränderungen mit Eisenablagerungen gefunden. Auch wenn die Befunde bei Dialysepatienten vielleicht nur bedingt auf andere Hepatitiskranke übertragbar sind, zeigte sich doch auch bei weiteren Untersuchungen, daß die non A- non B- Hepatitis häufig in ein chronisches Stadium übergeht.
So berichteten 1976 PURCELL und Mit. (45), daß sie 19 B- und 21 non A- non B- Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachten konnten. Nach diesem halben Jahr waren bei 3 (26 %) der B- und bei 7 (33 %) der non A- non B- Patienten die Transaminasen noch erhöht. Die Autoren wiesen ferner darauf hin, daß die chronische non A- non B- Hepatitis - im Gegensatz zur chronischen B-Hepatitis - episodenhafter Natur sei.
BERMAN und Mit. (5) fanden bei 26 Patienten mit posttransfusioneller non A- non B- Hepatitis nach einem Jahr noch bei 12 Patienten erhöhte Transaminasen. Bei 8 davon konnte eine Leberbiopsie durchgeführt werden, bei der 6 chronisch-aktive und 2 chronisch-persistierende Hepatitiden diagnostiziert wurden. Von besonderer epidemiologischer Bedeutung könnte

ihre Beobachtung sein, daß die chronische non A- non B- Hepatitis mild und ohne klinische Zeichen verlief, denn TABOR und Mit. (55) konnten durch tierexperimentelle Untersuchungen die Infektiosität des chronischen Stadiums nachweisen.
Auch HOLLINGER und Mit. (20) zeigten durch Inokulationsversuche an Schimpansen, daß klinisch gesunde Virusträger bei der non A- non B- Hepatitis vorkommen. Sie wiesen ferner darauf hin, daß sie vor dem Ausbruch der klinischen Erkrankung eine Virämiephase von mindestens 12 Tagen Dauer beobachtet hatten.
Eindeutige Kriterien für den Übergang in ein chronisches Stadium sind bisher nicht bekannt. 1973 scheiterten DE RITIS und Mit. (7) bei dem Versuch, auf Grund des Aufnahmebefundes den Verlauf einer Hepatitiserkrankung vorherzusagen.
KNODELL und Mit. (27) sowie MITAMURA und Mit. (36) stellten jedoch fest, daß posttransfusionelle non A- non B- Hepatitiden häufiger in eine chronische Verlaufsform übergehen als sporadische. Diese Beobachtung kann durch unsere Untersuchung nicht bestätigt werden: 3 von 6 posttransfusionellen Fällen und 6 von 11 sporadischen Fällen hatten Rezidive.
Auf einen anderen Zusammenhang machten ISHIDA und Mit. (22) und SHIRACHI und Mit. (50) aufmerksam: Sie fanden, daß bei posttransfusionellen non A- non B- Hepatitiden mit langer Inkubationszeit ein protrahierter Verlauf häufiger auftrat als bei solchen mit kurzer Inkubationszeit. Bei der vorliegenden Arbeit konnten dazu keine Angaben gemacht werden, da die Stichprobe zu klein war.
Auch Verlauf und Höhe von Transaminasen sollen von prognostischer Bedeutung sein. So berichteten BERMAN und Mit. (5), daß das Risiko für den Übergang in einen chronischen Verlauf besonders hoch sei, wenn das akute Stadium anikterisch verläuft und die Transaminasen dabei über 300 IU/L steigen. Bei der Untersuchung von SHIRACHI und Mit. (50) gingen Hepatitiden mit biphasischem Transaminasenverlauf häufiger in ein chronisches Stadium über als solche mit kontinuierlichem Transaminasenabfall. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen für dieses Konzept, allerdings bestand keine Signifikanz.

Unterschiedliche Epidemiologie, Inkubationszeit und Transaminasenverläufe bei der non A- non B- Hepatitis wurden zum Teil als Hinweis auf die Existenz zweier verschiedener Typen von non A- non B- Viren gedeutet. Das Vorkommen der sporadischen und posttransfusionellen non A- non B- Hepatitiden kann jedoch nicht als Ausdruck zweier ätiologisch verschiedener Hepatitisformen gewertet werden. Vielmehr wird die non A- non B- Hepatitis offenbar - ähnlich wie die B-Hepatitis - sowohl oral als auch parenteral übertragen. Verschieden lange Inkubationszeiten könnten eventuell auch durch eine unterschiedliche Immunitätslage oder verschieden hohe Virustiter bedingt sein (63). Allerdings sind in diesem Zusammenhang elektronenmikroskopische Untersuchungen interessant, die in Fällen mit kurzer Inkubationszeit Veränderungen an Hepatozytenkernen ("H-Typ"), in Fällen mit längerer Inkubationszeit Veränderungen am Zytoplasma ("F-Typ") feststellen konnten (22).

MOSLEY und Mit. (39) konnten bei 3 Patienten zwei voneinander getrennte Attacken von non A- non B- Hepatitis beobachten, die auch histologisch als akute Virushepatitiden verifiziert wurden.
TSIQUAYE und Mit. (59) wiesen 1979 die Existenz zweier verschiedener non A- non B- Typen in tierexperimentellen Untersuchungen nach.
Klarheit über diesen Themenkreis ist jedoch erst zu erwarten, wenn spezifische serologische Marker für die non A- non B- Hepatitis zu Verfügung stehen. Vielversprechend sind die ersten Beobachtungen von SHIRACHI und Mit. (50) sowie von TREPO und Mit. (58), die bei der non A- non B- Hepatitis mit Hilfe von Seren rekonvaleszenter oder multitransfundierter Patienten durch Immunpräzipitation in den akut-Seren ein Antigen nachweisen konnten, das auch in Seren von Patienten mit chronischer non A- non B- Hepatitis positiv blieb.
Auch mit Immunserum von Schimpansen und von Menschen ließ sich an Biopsiematerial infizierter Affenlebern eine für die non A- non B- Hepatitis spezifische Kernfluoreszenz beobachten (16, 24, 56), ein Befund, der mit dem Nachweis des core -

Antigens bei Patienten mit B-Hepatitis korreliert.

Vorerst muß jedoch die Diagnose "non A- non B- Hepatitis" per exclusionem gestellt werden. Die Entdeckung routinemäßig verwendbarer serologischer Nachweismethoden hätte vor allem für die Prophylaxe der Posttransfusionshepatitis besondere Bedeutung.
Eine weitere Differenzierung der verschiedenen Formen der non A- non B- Hepatitis könnte für die prognostische Beurteilung von Bedeutung werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Von 288 Patienten mit akuter Virushepatitis, die von 1970 - 1976 an der Medizinischen Klinik in Tübingen untersucht wurden, hatten 29 (10 %) eine non A- non B- Hepatitis. Unter diesen 29 Patienten hatten 9 eine posttransfusionelle, die restlichen 20 Patienten wahrscheinlich eine sporadische Hepatitis.

Die Inkubationszeit betrug bei 80 % der non A- non B- Hepatitis 2 - 8 Wochen.

Epidemiologisch bestand Ähnlichkeit zur B-Hepatitis, weil die Hepatitis häufig durch eine Bluttransfusion oder einen Kontakt mit Kranken in der Klinik übertragen wurde, nicht jedoch mit einem Auslandsaufenthalt korrelierte.

Die entzündliche Aktivität war bei der non A- non B- Hepatitis geringer als bei der B- und der A-Hepatitis, ein subikterischer Verlauf kam häufiger als bei den anderen beiden Formen vor. 22 Patienten hatten einen monophasischen, 7 einen bi- oder mehrphasischen Transaminasenverlauf.
Von den 29 Patienten mit non A- non B- Hepatitis konnten 17 über 2 - 7 Jahre beobachtet werden. Bei 9 Fällen wurde dabei ein Hepatitisrezidiv festgestellt. Patienten mit biphasischem Transaminasenverlauf im Akutstadium neigen offenbar mehr zum Übergang in ein chronisches Stadium als solche mit monophasischem Transaminasenverlauf.
Das Fehlen von organspezifischen und organunspezifischen Antikörpern könnte ein Hinweis für eine alterierte Immunantwort sein, die schwächer zu sein scheint als bei der B-Hepatitis.
In der Literatur wird auf Grund epidemiologischer und klinischer Beobachtungen auf die Existenz mindestens zweier non A- non B- Typen hingewiesen. Ferner gibt es erste Ansatzpunkte zum serologischen Nachweis der non A- non B- Hepatitis.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

(1) ALTER, H.J., P.V. HOLLAND, R.H. PURCELL, J.J. LANDER, S.M. FEINSTONE, A.G. MORROW, and P.J. SCHMIDT: Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors.
Annals of Internal Medicine 77 (1972), 691-699

(2) ALTER, H.J., R.H. PURCELL, P.V. HOLLAND, S.M. FEINSTONE, A.G. MORROW, and Y. MORITSUGU: Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis.
Lancet II (1975), 838-841

(3) ALTER, H.J., R.H. PURCELL, P.V. HOLLAND, and H. POPPER: Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis.
Lancet I (1978), 459

(4) BERG, P.A.: Signifikanz immunologischer Untersuchungen bei der chronischen Hepatitis.
in: Lindner, H. (Hrsg.): Die chronische Hepatitis (Witzstrock: Baden-Baden 1974), 139

(5) BERMAN, M., H.J. ALTER, K.G. ISHAK, R.H. PURCELL, and E.A. JONES: The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis.
Ann. of Intern. Med. 91 (1979), 1-6

(6) BLUMBERG, B.J.S., D.A. HUNGERFORD, W.T. LONDON, and A.I. SUTNICK: A serum antigen (Austria Antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.
Ann. Intern. Med. 66 (1967), 924-931

(7) DE RITIS, F., G. GUISTI, F. PICCININO, B. GALANTI, and G. RUGGIERO: Statistical analysis of clinical and laboratory data recorded in a sample of 893 patients hospitalized with acute viral hepatitis
Acta Hepato-Gastroenterol. 20 (1973), 371-386

(8a) DIENSTAG, J.L., S.M. FEINSTONE, R.H. PURCELL, D.C. WONG, H.J. ALTER, and P.V. HOLLAND: NonA, NonB post-transfusion hepatitis.
The Lancet, March 12 (1977), 560-562

(8b) DIENSTAG, J.L., A. ALAAMA, J.W. MOSLEY, A.G. REDEKER, and R.H. PURCELL: Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis.
Ann. of Intern. Med. 87 (1977), 1-6

(9) EHRLICH, B.v., K. GMELIN, H. HERBST, and B. KOMMERELL: Prevalence and clinical features of non A non B hepatitis A in 434 patients with acute hepatitis in Heidelberg.
European Association for the study of the liver, Düsseldorf (September 1979)

(10) FARROW, L.J., J.S. STEWART, S.G.S. LAMB, H. STERN, H. SMITH, K.N. TSIQUAYE, and A.J. ZUCKERMAN:
Sporadic non-A, non-B hepatitis in West London.
Lancet II (1979), 300

(11) FEINSTONE, S.M., A.Z. KAPIAN, and R.H. PURCELL: Hepatitis A: Detection by immune electron-microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness.
Science 182 (1973), 1026-1028

(12) FEINSTONE, S.M., A.Z. KAPIKIAN, R.H. PURCELL, H.J. ALTER, and P.V. HOLLAND: Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B
New Engl. J. of Med. I (1975), 767-770

(13) FIACCADORI, F., C. FERRARI, F. GHINELLI, G. MAGNANI, G. PELOST, G. PEDRETTI, and D. SACCHINI: Non A- Non B-Hepatitis: a radioimmunological and epidemiological survey.
European Association for the study of the liver, Düsseldorf (September 1979)

(14) GALBRAITH, R.M., B. PORTMAN, A.L.W.F. EDDLESTON, and R. WILLIAMS: Chronic liver disease developing after outbreak of HBsAg-negative hepatitis in haemodialysis unit.
The Lancet (1975), November 8, 886-889

(15) GALBRAITH, R.M., J.L. DIENSTAG, R.H. PURCELL, P.H. GOWER, A.J. ZUCKERMAN, and R. WILLIAMS: Non-A non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a haemodialysis unit.
Lancet I (1979), 951

(16) GERETY, R.J. and E. TABOR: Non-A, non-B hepatitis: Clinical, histologic and serologic studies in humans and chimpanzees.
International Symposium on Viral Hepatitis, München (April 1979)

(17) GIUSTI, G., B. GALANTI, F. PICCININO, G. RUGGIERO, P.E. LUCCHELLI, F. ARCURI, F. ARENA, A. CAMPELLI, L. CAPOCACCIA, L. CAPRIOGLIO, G. CASCIO, S. CAVALIERI, R. DATTOLI, G.B. GASBARRINI, O. GHEDINI, P. GIOANNINI, L. FLACCO, G. MANZILLO, A. NEGRI, G. PAGANO, G. PASTORE, M.A. PIRAS, F. RIZZO, F. ROSSI FANELLI, E. SAGNELLI, O. SCHIRALDI, S. SCREMIN, and P. TOLENTINO: Acute Viral Hepatitis in Italy: a Multicentric Study.
European Association for the Study of the Liver (1975)

(18) HAUGEN, R.K.: Hepatitis after the transfusion of frozen red cells and washed red cells.
New Engl. J. Med. 8 (1979), 393-395

(19) HODGSON, H.J.F., J.R. WANDS, and K. ISSELBACHER: Alteration in suppressor cell activity in chronic active hepatitis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, (1978), 549-1553

(20) HOLLINGER, F.B., G.L. GITNICK, R.D. AACH, W. SZMUNESS, J.W. MOSLEY, C.E. STEVENS, R.L. PETERS, J.M. WEINER, J.B. WERCH, and J.J. LANDER: Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: A project of the transfusion-transmitted viruses study group.
Intervirology 10 (1978), 60-68

(21) HOOFNAGLE, J.H., R.J. GERETY, E. TABOR, S.M. FEINSTONE, L.F. BARKER, and R.H. PURCELL: Transmission of non-A, non-B hepatitis.
Ann. of Intern. Med. 87 (1977), 14-20

(22) ISHIDA, N.: Virus and the liver.
Baseler Liver Week (1979)

(23) IWARSON, S. and G. NORKRANS: Epidemiological aspects of hepatitis type non-A, non-B.
European Association for the study of the liver, Düsseldorf (September 1979)

(24) KABIRI, M., E. TABOR, and R.J. GERETY: Antigen-antibody system associated with non-A, non-B-hepatitis detected by indirect immunofluorescence.
Lancet II (1979), 221

(25) KNODELL, R.G., M.E. CONRAD, J.L. DIENSTAG, and C.J. BELL: etiology spectrum of posttransfusion hepatitis.
Gastroenterology 69 (1975), 1278-1285

(26) KNODELL, R.G., M.E. CONRAD, A.L. GINSBERG, and C.J. BELL: Efficacy of prophylactiv gamma-globuline in preventing non-A, non-B posttransfusion hepatitis.
Lancet I (1976), 557-501

(27) KNODELL, R.G., M.E. CONRAD, and K.G. ISHAK: Liver physiology and disease.
Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Role of γ -globulin prophylaxis in its prevention.
Gastroenterology 72 (1977), 902-909

(28) KORETZ, R.L., S.C. SUFFIN, and G.L. GITNICK: Liver physiology and disease.
Post-transfusion chronic liver disease.
Gastroenterology 71 (1976), 797-803

(29) KRAUSZ, Y., S. MELAMED, S.G. SANDLER, and M. ELIAKIM: A comparative study of hepatitis B and non-B in hospitalized adults in an endemic area.
Israel J. Med. Sci 13 (1977), 9-14

(30) KREYSZIG, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendung. 5. Aufl., Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen (1975), 161-162

(31) LOCARNINI, S.A., I.D. GUST, A.A. FERRIS, A.C. SCOTT, and M.L. WONG: A prospective study of acute viral hepatitis with particular reference to hepatitis A.
Bull. World Health Organ. 54 (1976), 199-206

(32) MACKAY, I.R. and R.E. RITTS: WHO Handbook of Immunological Techniques (September 1979)

(33) MAIER, K.P., H. BLUM, H. BECHER, H. BERTHOLD, R. HERZ, J. PAUSCH, R. URBANKE, and W. GEROK: immunsuppressive therapy in patients with chronic active liver disease due to Non-A, Non B-hepatitis.
European Association for the Study of the Liver, Düsseldorf (September 1979)

(34) MARTINI, G.A., H.J. REITER, and H. KALBFLEISCH: Acute and chronic non-A, non-B hepatitis.
International Symposium on Viral Hepatitis, München (April 1979)

(35) MEYERS, J.D., J.L. DIENSTAG, R.H. PURCELL, E.D. THOMAS, and K.K. HOLMES: Parenterally transmitted non A- non B-hepatitis.
Ann. Int. Med. 87 Vol. (1977), 57-59

(36) MITAMURA, K.: Clinical studies on sporadic cases of acute viral hepatitis.
Gastroenterologea Japonica 14 (1978), 167-170

(37) MITAMURA, K., H. SUZUKI, and T. ODA: Clinical aspects of viral hepatitis in Japan.
International Symposium on Viral Hepatitis, München (April 1979)

(38) MOSLEY, J.W.: Hepatitis Types B and non B.
Jama, Sept. 1, Vol. 233 (1975), No. 9

(39) MOSLEY, J.W., A.G. REDEKER, S.M. FEINSTONE, and R.H. PURCELL: Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis.
New Engl. J. of Med. 296 (1977), 71

(40) MÜLLER, R., B. STEPHAN, and D. HELMSTEDT: Occurence of viral hepatitis type B and type non B in three patients.
J. Infect. Diseases Vol. 132, No. 2 (1975)

(41) MÜLLER, R., H. WILLERS, J. FREISE und W. HÖPKEN: Wie häufig ist eine chronische Hepatitis als Folge der akuten Virushepatitis A und der Hepatitis Non A-Non B?
Gastroenterologie 16 (1978), 760-767

(42) MÜLLER, R., H. WILLERS, K.W. KNOCKE, S. SIPOS und W. HÖPKEN: Epidemiologie und Prognose der Hepatitis Non A-Non B.
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1471-1474

(43) NORKRANS, G., G. FRÖSNER, S. HERMODSSON, N. NENONEN, and S. IWARSON: The epidemiological patterns of hepatitis A, B, and non A, non-B in Sweden.
Scand. J. Gastroent. 13 (1978), 873-877

(44) PRINCE, A.M., B. BROTMAN, G.F. GRADY, W.J. KUHNS, C. HAZZI, R.W. LEVINE, and S.J. MILLIAN: Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus.
Lancet II (1974), 241

(45) PURCELL, R.H., H.J. ALTER, and J.L. DIENSTAG: Non-A, Non-B hepatitis.
The Yale J. of Biology and Med. 49 (1976), 243-250

(46) RAKELA, J. and A.G. REDEKER: Long-term follow-up after HBs Ag-negative hepatitis.
Gastroenterology 73 (1977), 1241

(47) RATZAN, K.R., M.B. GREGG, and H. HANSON: Transfusion-associated hepatitis in the United States an epidemiologic analysis.
Am. J. Epdem. Vol. 94 No. 5 (1971), 425-434

(48) SEEFF, L.B., H.J. ZIMMERMAN, E.C. WRIGHT, J.D. FINKELSTEIN, P. GARCIA-PONT, H.B. GREENLEE, A.A. DIETZ, C.M. LEEVY, C.H. TAMBURRO, E.R. SCHIFF, E.M. SCHIMMEL, R. ZEMEL, D.S. ZIMMON, and R.W. McCOLLUM: A randomized double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis.
Gastroenterology 72 (1976), 111-121

(49) SCHLAAK, M. and H. LEHMANN: Non A/Non B hepatitis in posttransfusion hepatitis.
European Association for the study of the liver, Düsseldorf (September 1979)

(50) SHIRACHI, R., H. SHIRAISHI, A. TATEDA, K. KIKUCHI, and N. ISHIDA: Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis.
Lancet II (1978), 853-856

(51) SODOMANN, E.R. und G.A. MARTINI: Klinik und Epidemiologie der Virushepatitis.
Internist 14 (1973), 564-571

(52) STEIN, U., H.M. ROTERMUND und S. NEPPERT: Klinik der akuten Hepatitiden.
Z. Allg. Med. 54 (1978), 318-326

(53) STROHM, D., U. HOY und W. STILLE: Klinische und biochemische Unterschiede im Verlauf von Hepatitis Infectiosa und Serumhepatitis.
Münch. med. Wschr. 116 (1974) Nr. 20, 1031-1036

(54) STROMP, R.: Über die Häufigkeit der non A- non B-Hepatitis im Krankengut der Medizinischen Klinik Tübingen von 1970 - 1976.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1979

(55) TABOR, E., R.J. GERETY, J.A. DRUCKER, L.B. SEEFF, J.H. HOOFNAGLE, D.R. JACKSON, M. APRIL, L.F. BARKER, and G. PINEDA-TAMONDONG: Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee.
Lancet I (1978), 463

(56) TABOR, E., M. APRIL, L.B. SEEFF, and R.J. GERETY: Acute non-A, non-B hepatitis: Prolonged presence of the infectious agent in blood.
Gastroenterology 76 (1979), 680-684

(57) THOMSSEN, R.: Prognosis of acute viral hepatitis and the correlation of virusserological parameters with the course of the disease. A collaborative study.
International Symposium on Viral Hepatitis, München (April 1979)

(58) TREPO, C., L. VITVITSKI, C. PICHOUD, G. PERCHE, S. BEORCHIA, M. SEPETJAN, and R. BRETTE: Mise en évidence dùn antigène sérique et hépatique au cours des hépatites virales non A-non B aiguës ou chroniques.
La Nouv. Presse Médicale 8 (1979), 3539-3542

(59) TSIQUAYE, K.N. and A.J. ZUCKERMAN: New human hepatitis virus.
Lancet I (1979), 1135

(60) VILLAREJOS, V.M., K.A. VISONA, C.A. EDUARTE, P.J. PROVOST, and M.R. HILLEMAN: Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica.
New Engl. J. of Med. 2 (1975), 1350-1352

(61) VILLAREJOS, V.M., P.J. PROVOST, O.L. ITTENSOHN, A.A. McLEAN, and M.R. HILLEMAN: Seroepidemiologic investigations of human hepatitis caused by A, B, and a possible third virus (39432).
Proc. of the Soc. for Expl. Biology and Med. 152 (1976), 524-528

(62) WEHRMANN, M., R. MÜLLER, R. KRAMER, H. WILLERS, K.W. KNOCKE, H. DEICHER und W. HÖPKEN: Eine epidemiologische Studie über die Virushepatitis im Raum Hannover.
Med. Klin. 69 (1974), 325-332

(63) WYKE, R.J., K.N. TSIEQUAYE, A. THORNTON, Y. WHITE, B. PORTMANN, P.K. DAS, A.J. ZUCKERMAN, and R. WILLIAMS: Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor LX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease.
Lancet I (1979), 520

(64) YANO, M.: Posttransfusion hepatitis.
Gastroenterologia Japonica Vol. 14 No. 2 (1979)

L E B E N S L A U F

Ich, Christoph Friedemann Ewers, wurde am 14.12.1950 als Sohn des Rektors Ernst Ewers und der Klara Ewers, geb. Schmidt in Sindelfingen geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule ging ich auf das Goldberg-Gymnasium Sindelfingen, wo ich 1969 das Abitur ablegte.
Im gleichen Jahr begann ich mein Studium an der Musikhochschule Stuttgart im Fach Evangelische Kirchenmusik, das ich 1973 mit der B-Prüfung abschloß.
Im WS 1973/74 nahm ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen auf. Im März 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten und im März 1979 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab. Von April 1979 bis März 1980 war ich als Internatsstudent am Städtischen Krankenhaus Sindelfingen tätig und bestand am 21. April 1980 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

vervielfältigungen
f. u. t. müllerbader
Forststraße 18 · 7024 Filderstadt 4
Telefon (07 11) 77 15 67